Münster 1937 No / Med DiSS

Aus dem hygienischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster(Westf.)
(Direktor: Professor Dr. K. W. Jötten)

Die baktericide Wirkung verschiedener Chemotherapeutika im Reagensglas

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

vorgelegt von
Maria Ahlke
aus *Beckum*, Bez. Münster i. W.

1937

Druck: Heinrich Buschmann, Münster i. W., Drubbel

Dekan: Prof. Dr. Jötten
Referent: Prof. Dr. Jötten

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster/Westf.

Die baktericide Wirkung verschiedener Chemotherapeutika im Reagensglas.

Ueberblickt man das gesamte Gebiet der Chemotherapie bakterieller Infektionen, so erkennt man leicht, daß die Entwickelung dieser jungen Wissenschaft und auch ihr weiterer Ausbau mit den leitenden Grundsätzen der Lehre E h r l i c h s verbunden ist.

Die Aufgabe der von ihm begründeten Chemotherapie der Infektionskrankheiten besteht darin, daß mit Hilfe des Tierversuchs spezifisch auf die Erreger wirkende Substanzen ausfindig gemacht werden, die den Organismus, ohne ihn durch Giftwirkungen zu schädigen, von den Krankheitskeimen befreien, indem sie die Parasiten im Körper abtöten oder wenigstens in ihrer Vermehrungsfähigkeit hindern. Neben der direkten Beeinflussung der Krankheitserreger spielt beim Zustandekommen der chemotherapeutischen Heilung der Infektionskrankheiten auch die Mobilisierung der Abwehrkräfte des Organismus eine Rolle.

Zwischen spezifischer Immunotherapie und Chemotherapie bestehen enge Beziehungen. Bei der Immunotherapie handelt es sich um komplizierte Reaktionsversuche tierischer Organismen, die sich in der Bildung verschiedener Antikörper auswirken, nämlich der Antitoxine, Bakteriolysine und Opsonine. Diese sind ausschließlich gegen die Bakterien oder deren giftige Produkte gerichtet. Sie üben also keinen schädigenden Einfluß auf die Zellen des Körpers aus. Bei einer Reihe von Krankheitsgruppen ist aber eine erfolgreiche Bildung der Antikörper nicht in ausreichender Weise möglich. Hier setzen die chemotherapeutischen Bestrebungen mit Erfolg ein.

Während die moderne Chemotherapie die Beziehungen zwischen der Einwirkung bestimmter chemischer Stoffe auf den Organismus wissenschaftlich zu ergründen und durch zweckmäßige Anwendung geeigneter Substanzen den an Infektionskrankheiten leidenden Menschen zu helfen sucht, war

es die teils symptomatische, teils spekulative Behandlungsweise, die der Medizin bis zum Ausgang des vorigen Jahrhunderts als einzige Waffe im Kampfe gegen ansteckende Krankheiten zur Verfügung stand. Man verband damit gewisse hygienische Maßnahmen wie Isolierung, Pockenimpfung und Desinfektion.

Der Desinfektion als Heilmittel der Seuchenbekämpfung hat man sich von jeher bedient. Man gebrauchte in früheren Zeiten gasförmige Stoffe, desinfizierte durch Lüftung, räucherte mit Holzrauch und Qualm von Schießpulver und verwendete aromatische Stoffe verschiedener Art.

Seit dem 18. Jahrhundert begann man die Desinfektionsmittel etwas mehr wissenschaftlich auf ihre Wirkung hin zu prüfen. Man untersuchte, welche Stoffe und Verfahren Fäulnis verhindern, Infusionstierchen töten oder den Pockenvirus seiner Infektiosität berauben konnten und erprobte diese dann als Desinfizientia und Therapeutika. So ist z. B. von Lemaire 1860 die desinfizierende Kraft der Karbolsäure entdeckt worden.

Versuche zu einer Desinfektion am lebenden Körper reichen in Form der Anwendung antiseptischer Wundmittel bis ins Altertum zurück. Ebenso ziehen sich die Bestrebungen, Infektionskrankheiten durch Zerstörung der Ansteckungsstoffe im Körper, also antiseptisch oder chemotherapeutisch zu behandeln, durch die ganze Geschichte der Medizin hin. Eisenmann rät bereits 1830, die Augen der neugeborenen Kinder, die an Blennorrhoe leiden, mit einer dünnen Chlorwasserlösung zu waschen. (1888 hat Credé dies Behandlungsverfahren vervollkommnet). Daß die Puerperalinfektionen durch infizierte Hände verbreitet werden, erkannte Semmelweis schon 1847. Er ließ daher die Hände der Geburtshelfer mit Chlorwasser desinfizieren und erreichte dadurch einen Abfall der Säuglingssterblichkeit in seiner Klinik.

Durch die Entdeckung Pasteurs, daß jede Art von Gärung durch einen bestimmten Mikroorganismus bewirkt werde, wurde der Gedanke nahe gelegt, daß auch für jede Krankheit ein spezifischer Mikroorganismus den Erreger darstellen müsse. Durch die grundlegenden Arbeiten von Robert Koch wurden dann für eine Reihe der wichtigsten Infektionskrankheiten der Menschen und Tiere die wahren Erreger nachgewiesen. Es gelang ihm sogar, diese in Reinkulturen darzustellen und mittels verschiedener Verbindungen bestimmter chemischer Substanzen zu desinfizieren .

Ueber die Entdeckung v. Behrings, namentlich der Antikörper und Antitoxine und die Einführung der Serum- und Vaccinationstherapie kommen wir dann weiter zu Ehrlich, der die biologischen Vorgänge als chemische Prozesse auffaßte. Nach seiner Meinung war es möglich, daß chemische Stoffe existierten oder dargestellt werden könnten, denen nach Art der monotrop wirkenden Antikörper eine gewisse Verwandtschaft zu den Rezeptoren bestimmter Parasiten, eine Parasitotropie, eigen ist. Da manche chemische Substanzen aber auch eine Affinität zu den Zellrezeptoren lebenswichtiger Organe besitzen, so folgt daraus ohne weiteres, daß nur solche Substanzen praktisch als Heilstoffe Verwendung finden können, bei denen Organotropie und Parasitotropie in einem richtigen Verhältnis stehen.

Die bisher bekannten chemotherapeutischen Präparate weisen nicht die strenge Spezifität der Immunstoffe auf. Bei der Wirksamkeit der Chemotherapeutika ist ein gewisser „Streukegel" festzustellen, der allerdings durch chemische Modifikation verändert werden kann. Schon geringe Abweichungen im chemischen Aufbau können eine veränderte Wirksamkeit bedingen. Durch umfangreiche Untersuchungen auf dem Gebiete der Arsen -und Antimonverbindungen, ferner bei den verschiedensten Farbstoffen verfolgen bereits Ehrlich und Uhlenhuth das Prinzip, auf dem Wege der chemischen Modellierung zu maximal wirksamen Heilmitteln zu gelangen.

Die Fortschritte der theoretischen Erkenntnisse gründen sich auf sorgfältige Durchführung des Tierversuchs. Man darf den Reagensglasversuch dabei nicht unterschätzen, da er als differentialdiagnostisches Verfahren gegenüber anderen Keimen anzuwenden ist. Der Reagensglasversuch kann aber nicht, so sehr er auch den Verhältnissen im Tierkörper in seiner Technik angenähert sein mag, die Grundlage für die Bewertung eines chemotherapeutischen Desinfektionsmittels bilden, sondern nur der Tierversuch. Morgenroth, Schnitzer und Rosenberg stellten bei der Untersuchung verschiedener Desinfektionsmittel, deren Zusammensetzungen sie durch Substitution des Akridinkerns erhielten, die unterschiedliche Wirkung beim Reagensglas- und Tierversuch fest: Glieder einer homologen Reihe, die im Reagensglas nicht sehr erhebliche Unterschiede der Desinfektionswirkung gegenüber Streptokokken zeigten, erwiesen sich im Tierversuche als völlig verschieden. Ferner fanden sie, daß eine im Re-

agensglas optimale Verbindung im Tierversuch weit hinter einer solchen zurückstand, die im Reagensglasversuch als unterlegen erschienen war. Eine dritte Versuchsreihe ergab, daß die Reagensglaswirkung zahlreichen Stämmen gegenüber annähernd dieselbe geblieben war, während die Wirkung im Tierkörper in einem hohen Prozentsatz der Stämme versagte. Man erkannte also, daß für die Bewertung eines chemotherapeutischen Mittels der Reagensglasversuch niemals entscheidend sein kann, sondern nur der Tierversuch. Doch bei dem Unterschiede zwischen der Wirksamkeit der Mittel in vivo und in vitro, als Argument gegen eine direkte Beeinflussung, handelt es sich nur um scheinbare Widersprüche. Durch das Chemikale wird zunächst ein Teil der Parasiten abgetötet. Als Reaktion auf die Giftwirkung der aufgelösten Parasiten setzt dann die Bildung spezifischer Antikörper ein, bei der die Chemikalien zudem als Stimulans auf die Immunstoff liefernden Zellen wirken. Der übrig gebliebene Rest der Parasiten fällt der Vernichtung anheim.

Die Chemotherapie kann also nicht lediglich als eine „innere Desinfektion" des erkrankten Körpers bezeichnet werden. Der Heileffekt bedarf vielmehr der aktiven Mitarbeit des Organismus, dessen natürliche Abwehrbestrebungen unterstützt werden müssen. So erklärt sich die stärkere Wirkung vieler Substanzen im Heilversuch. Gerade die wirksamsten chemotherapeutischen Substanzen z. B. Salversan, Germanin, Chinin entfalten im Reagensglasversuch nur eine geringe Wirkung gegenüber bestimmten Mikroorganismen, während sie aber dieselben Erreger im Organismus schon nach Anwendung kleiner Dosen erfolgreich zu beeinflussen vermögen.

Der reticuloendotheliale Apparat, der als Ort der Antikörperentstehung angesprochen wird, spielt bei der chemotherapeutischen Beeinflussung solcher Infektionskrankheiten eine gewisse Rolle. Die Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, daß die Funktionstüchtigkeit der verschiedensten chemotherapeutischen Substanzen an die Funktionstüchtigkeit des reticuloendothelialen Systems gebunden ist. Die Substanzen lagern sich dort ab und wirken dadurch chemotherapeutisch, daß sie die Abwehrfunktion des Mesenchyms anregen. Besonders von manchen Farbstoffen ist anzunehmen, daß sie erst im Organismus in die wirksamsten Agenzien umgewandelt werden.

Um festzustellen, inwieweit sich die Wirksamkeit gewisser Chemotherapeutika im Reagensglas entfaltet zum Unterschied von der erfolgreichen Anwendung im Organismus, habe ich mit verschiedenen chemoterapeutischen Mitteln Versuche in vitro angestellt und sie auf Colibazillen und Staphylokokken einwirken lassen.

Ich begann meine Untersuchungen mit einer als „Condysen" bezeichneten Silberoxybenzylidenverbindung.

Silber wird in neuerer Zeit in Form von Einspritzungen des kolloidalen Metalls bei tuberkulösen Erkrankungen des Menschen mit einigem Erfolg verwendet. Die Wirkung des Silbersalvarsans ist als eine kombinierte Wirkung der beiden Komponenten: des Arsenobenzols und des Silbers aufzufassen. Ferner werden Verbindungen des Silbers mit Farbstoffen zur intravenösen Behandlung septischer Prozesse empfohlen.

„Condysen" ist ein Präparat, das zur Behandlung von infektiösen Darmkrankheiten, insbesondere von Ruhr und Typhus indiziert ist. Experimentelle Untersuchungen des Mittels von Jötten und Holtmann bei mit Ruhr infizierten Hühnern und von Allhoff bei mit Tzphusbazillen infizierten Kaninchen und mit Paratyphusbazillen gefütterten Mäusen brachten befriedigende Ergebnisse.

Im Suspensionsversuch untersuchte ich das Mittel Condysen zunächst gegen Colibazillen. Von einer 24 Stunden alten Kultur wurden 2 Oesen in 1 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung fein verrieben und aufgeschwemmt. Von dieser Aufschwemmung führte ich mit einer feinen Glaskapillare je 1 Tropfen in 2 ccm der Lösung von der Verdünnung 100 %, 75 %, 50 %, 25 %, 10 % ein und ließ nach gutem Umschütteln das Desinfektionsmittel auf die Bazillen einwirken. Zur Verdünnung der Lösung habe ich keimfreies, destilliertes Wasser genommen. Dann überimpfte ich nach einer bestimmten Zeit, wie es genau aus der Tabelle ersichtlich ist, 2 Oesen der keimhaltigen Lösung des Mittels Condysen in 5 ccm Bouillon. Nach einer 48stündigen Bebrütung im Brutschrank wurde dann die baktericide Kraft des Mittels Condysen am Wachstum der Bazillen beurteilt. Dabei stellte ich fest, daß eine Keimabtötung zu erzielen ist. Dieser, wie alle nachfolgenden Versuche, die ich in gleicher Weise durchführte, wurden mehrfach wiederholt. Ich erhielt stets das gleiche Resultat.

Tabelle 1.

Wirkung von Condysen auf d. Bakt. coli.

Konzentration	2'	5'	10'	20'	30'	45'
100 %	+	—	—	—	—	—
75 %	+	+	—	—	—	—
50 %	+	+	+	—	—	—
25 %	+	+	+	+	—	—
10 %	+	+	+	+	+	—

+ = Wachstum; — = kein Wachstum

Auf Colibazillen ließ sich im Suspensionsversuch also eine Wirkung feststellen.

Denselben Versuch führte ich mit Staphylokokken aus und erzielte keine Abtötung der Keime.

Tabelle 2.

Wirkung von Condysen auf Staphylokokken.

Konzentration	2'	5'	10'	20'	30'	45'
100 %	+	+	+	+	+	+
75 %	+	+	+	+	+	+
50 %	+	+	+	+	+	+
25 %	+	+	+	+	+	+
10 %	+	+	+	+	+	+

+ = Wachstum; — = kein Wachstum

Als nächstes Mittel untersuchte ich wieder einen Farbstoff in der gleichen Weise. Es handelt sich um das Präparat *T 226*, eine gallensaure Verbindung des Goldes.

Daß Goldverbindungen von erfolgreicher Wirkung auf den infizierten Organismus sind, erweisen die Untersuchungen von Feldt mit Goldpräparaten. Den Ausgangspunkt für die Goldtherapie der Tuberkulose bilden Versuche Robert Kochs. Ferner wurde eine therapeutische Wirkung der Goldsalze bei Syphilis des Menschen 1903 von Bruck und Glück nachgewiesen. Außer bei Tuberkulose, Syphilis und anderen Spirochäteninfektionen werden Goldpräparate auch zur Behandlung verschiedener anderer infektiöser Er-

krankungen, wie der Streptokokken = und Staphylokokkeninfektionen mit Erfolg herangezogen.

Bei dem hier untersuchten Mittel *T 226* ist die wirksame Verwendung im infizierten Organismus auch erwiesen. Ueber günstige Resultate, die bei der Behandlung der experimentellen Kaninchen-Tuberkulose mit dem Chemotherapeutikum T 226 erzielt worden sind, soll demnächst an anderer Stelle durch J ö t t e n u. R e p l o h berichtet werden. Das Ergebnis im Suspensionsversuche war jedoch vollständig negativ. Weder auf Colibazillen, die erheblich weniger widerstandsfähig als Tuberkelbazillen sind, noch auf Staphylokokken war eine Wirkung festzustellen.

Tabelle 3.

Wirkung von T 226 auf d. Bakt. coli.

Konzentration	2'	5'	10'	20'	30'	45'
100 %	+	+	+	+	+	+
75 %	+	+	+	+	+	+
50 %	+	+	+	+	+	+
25 %	+	+	+	+	+	+
10 %	+	+	+	+	+	+

Tabelle 4.

Wirkung von T 226 auf Staphylokokken.

Konzentration	2'	5'	10'	20'	30'	45'
100 %	+	+	+	+	+	+
75 %	+	+	+	+	+	+
50 %	+	+	+	+	+	+
25 %	+	+	+	+	+	+
10 %	+	+	+	+	+	+

+ = Wachstum; — = kein Wachstum

Es hat sich also wieder gezeigt, daß der Reagensglasversuch für die Bewertung eines Chemotherapeutikums nicht maßgebend sein kann, auch wenn verhältnismäßig leicht abtötbare Keime als Testobjekte herangezogen werden.

Zu den folgenden Versuchen zog ich ein Mittel heran, das wirkungsvoller als alle bisherigen Therapeutika die septischen Infektionen beeinflußt: Prontosil. P r o n t o s i l ist

ein Derivat des Sulfonamiddiaminobenzols. Seine Heilwirkung erstreckt sich auf die Behandlung lokaler und allgemeiner Krankheitszustände, die durch Streptokokken und Staphylokokken hervorgerufen werden. In erster Linie kommen septische Angina, septischer Scharlach, Erysipel und Sepsis nach Otitis media sowie infektiöse, besonders durch Streptokokken verursachte Arthritiden in Betracht.

Bei allgemeinen Erkrankungen finden orale Gaben von Prontosil-Tabletten, wie intramuskuläre Injektionen von Prontosil solubile Anwendung zur erfolgreichen Bekämpfung der Sepsiserreger, während Prontosil album — Salben und Prontosil Base in Substanz, die zur Selbstherstellung von Lösungen zur Verfügung gestellt wird, zum äußerlichen Gebrauch besonders geeignet sind.

Um im Vergleich zu den klinischen wie auch erfolgreichen tierexperimentellen Versuchen bei Mäusen und Kaninchen die Wirksamkeit des Prontosils in vitro festzustellen, verwendete ich Prontosil album und Prontosil Base.

Prontosil album bedeutet wegen seiner Farblosigkeit einen praktischen Fortschritt gegenüber den färbenden Prontosil-Tabletten, nach deren Einnahme eine gewisse Rotfärbung der Mundschleimhaut, des Harns und unter Umständen der Haut eintritt. Als wirksames Prinzip enthalten die Prontosil album-Tabletten 0,3 g p-Aminophenylsulfonamid Da dieses in Wasser schwer löslich ist, während es sich in verdünnten Mineralsäuren und Aetzalkalien gut lösen soll, verwendete ich zunächst eine 3 %ige HCl-Lösung als Lösungsmittel. Den Versuch führte ich in derselben Weise durch wie die beiden vorher angeführten. Auf Verdünnungen von 2 %, 1,5 %, 1 %, 0,75 %, 0,5 %, 0,2 %, 0,1 % ließ ich die Bakterien, nämlich Colibazillen und auch Staphylokokken eine Zeitlang einwirken. Nach 48stündiger Bebrütung im Brutschrank bei 37 ° waren die Keime abgetötet. Zur Kontrolle ließ ich beim gleichen Versuch die Bakterien auch auf das Lösungsmittel allein einwirken. Auch hier waren die Keime vollständig abgetötet. Die Colibazillen und Staphylokokken waren also nicht durch das Prontosil, sondern durch das Lösungsmittel selbst abgetötet worden.

Da die 3%ige HCl-Lösung an sich schon sehr baktericid wirkt, verwendete ich nun eine noch stärker verdünnte Salzsäure als Lösungsmittel, bezeichnet als $\frac{n}{1250}$ HCl-Lösung. Die Auflösung der Prontosil-Tablette in dem Lösungsmittel ergab eine milchige Flüssigkeit, die sich kaum von der Auflö-

sung in Wasser unterschied, während die 3 %ige HCl-Lösung das Prontosil besser zersetzte, sodaß ich eine grauweiße, ziemsich klare Lösung erhielt.

Trotz der verhältnismäßig starken Konzentration, die ich herstellte, war das Ergebnis bei der Auflösung in $\frac{n}{250}$ HCL-Lösung, genau wie später bei der Lösung in Wasser, auf Colibazillen und Staphylokokken vollständig negativ.

Tabelle 5.

Wirkung von Prontosil album auf d. Bakt. Coli gelöst in Wasser.

Konzentration	2'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
6,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+
3,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+
2,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+
1,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+
0,5 %	+	+	+	+	+	+	+	+
0,2 %	+	+	+	+	+	+	+	+
0,1 %	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 6.

Wirkung von Prontosil album auf Staphylokokken gelöst in Wasser.

Konzentration	2'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
6,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+
3,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+
2,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+
1,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+
0,5 %	+	+	+	+	+	+	+	+
0,2 %	+	+	+	+	+	+	+	+
0,1 %	+	+	+	+	+	+	+	+

\+ = Wachstum; — = kein Wachstum

Anschließend untersuchte ich Prontosil Base auf seine Wirkung im Reagensglas. Die Lösung der Substanz findet zur örtlichen Behandlung Verwendung und hat somit den Vorteil, daß sie an den äußerlich erreichbaren Krankheitsherden in größerer Konzentration zur Wirkung kommt als bei oraler oder intravenöser Darreichung. Prontosil Base ist imstande, Entzündungen zur Abheilung zu bringen; bei be-

ginnender Abszedierung bringt es das Gewebe schneller zur Einschmelzung. Eröffnete Eiterherde sezernieren unter lokaler Prontosil-Behandlung wenig und heilen rasch ab. Eine besonders gute Heilung erfolgt durch Prontosil-Einpinselungen bei Furunkulose, Fingerbeerenverletzungen, Psoriasis, Sehnenscheidenentzündungen und Hautabschürfungen.

Prontosil Base ist eine Substanz, die sich am besten in einem Alkohol/Azeton-Gemisch (zu gleichen Teilen) löst, und zwar hat sich bei den klinischen Versuchen eine 2%ige Lösung gut bewährt. Da Alkohol und Azeton aber schon eine hohe Desinfektionskraft besitzen, so habe ich, um eigens die baktericide Wirkung des Prontosils feststellen zu können, dem Alkohol/Azeton-Gemisch im Verhältnis 1 : 1, 1 : 2, 1 : 3 (immer auf 2 ccm) Wasser zugesetzt und zuletzt Wasser allein als Lösungsmittel verwendet.

Zunächst folgt nun eine Aufstellung der verschiedenen Löslichkeitsverhältnisse:

Lösung in Alkohol-Azeton (zu gleichen Teilen):

8 %
6 %
4 %
2 %
bei gutem Umschütteln vollkommene Lösung

Lösung in Alkohol-Azeton und Wasser:

4 % 2 %	(1 + 1)	keine Lösung
1 %	(1 + 1)	nach einigem Stehenlassen dunkler Niederschlag
0,5 % 0,25 %	(1 + 1)	vollkommene Lösung.
0,5 %	(1 + 2)	nach einigem Stehenlassen geringer Niederschlag
0,25 %	(1 + 2)	gute Lösung
0,5 %	1 + 3)	dunkelbrauner Niederschlag
0,25 %	(1 + 3)	geringer Niederschlag

Lösung im Wasser

0,5 %	keine Lösung
0,25 %	nach einigem Stehenlassen geringer Niederschlag
0,125 %	gute Lösung

Das Versuchsergebnis war, soweit es die Wirkung des Prontosils anging, wieder negativ. Die erfolgte Abtötung der Colibazillen und Staphylokokken beruhte nur auf der desinfizierenden Wirkung des Alkohol/Azeton-Gemisches. Zur Kontrolle ließ ich nämlich, ebenso wie im vorigen Versuch, die Bakterien allein auf das Lösungsmittel, und zwar hier auf die verschiedenen Gemische von Alkohol-Azeton und Wasser, einwirken. Die Ergebnisse stimmten vollkommen mit denen aus der Versuchsreihe der Prontosil-Konzentrationen überein.

Tabelle 7.

Wirkung von Prontosil Base auf d. Bakt. Coli.

Lösung in Alkohol-Azeton + Wasser	2'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
0,5 %	+	—	—	—	—	—	—	—
0,25 % (1 + 1)	+	—	—	—	—	—	—	—
0,125 %	+	—	—	—	—	—	—	—
0,5 %	+	+	+	—	—	—	—	—
0,25 % (1 + 1)	+	+	+	—	—	—	—	—
0,5 %	+	+	+	+	+	+	+	+
0,25 % (1 + 1)	+	+	+	+	+	+	+	+

Wirkung von Alkohol-Azeton und Wasser auf d. Bakt. Coli.

Gemische von Alkohol-Azeton und Wasser	2'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
1 + 1	+	—	—	—	—	—	—	—
1 + 2	+	+	+	—	—	—	—	—
1 + 3	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 8.

Wirkung von Prontosil Base auf Staphylokokken.

Lösung in Alkohol-Azeton und Wasser	2'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
0,5 %	+	—	—	—	—	—	—	—
0,25 % (1 + 1)	+	—	—	—	—	—	—	—
0,125 %	+	—	—	—	—	—	—	—
0,5 % (1 + 2)	+	+	+	—	—	—	—	—
0,25 %	+	+	+	—	—	—	—	—
0,5 % (1 + 3)	+	+	+	+	+	+	+	+
0,25 %	+	+	+	+	+	+	+	+

Wirkung von Alkohol-Azeton + Wasser auf Staphylokokken.

Gemische von Alkohol-Azeton und Wasser	2'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
1 + 1	+	—	—	—	—	—	—	—
1 + 2	+	+	+	—	—	—	—	—
1 + 3	+	+	+	+	+	+	+	+

Die völlige Wirkungslosigkeit des Prontosils in vitro läßt darauf schließen, daß durch dieses Chemotherapeutikum vor allem die Schutzkräfte des Organismus im Kampf gegen die Bakterien erhöht werden, während die bakterienschädigende bzw. tötende Wirkung viel weniger in Betracht kommt.

Während bei den bisherigen Versuchen die bakterientötende Wirkung der Chemotherapeutika im Reagensglas völlig ausgeblieben war, kam ich bei der Untersuchung des Trypaflavin in vitro zu einem positiven Ergebnis.

Browning, ein Schüler Ehrlichs, erkannte zuerst die baktericide Wirkung des Trypaflavin und führte es als Wundantiseptikum in die Therapie ein. Das Indikationsgebiet hat sich besonders durch die intravenöse Verwendbarkeit seitdem bedeutend erweitert. Außer bei infizierten Wunden findet das Trypaflavin bei der Behandlung von septischen Erkrankungen, gonorrhöischen Prozessen, Cystiden usw., ferner bei gewissen Hautaffektionen zum Teil mit gutem Erfolge Verwendung, und zwar werden Konzentrationen von 0,5 % und 2 % besonders empfohlen. Die Anwendung des Trypaflavin in der Zahnheilkunde ist besonders bei allen Gingivitiden und Stomatitiden zu empfehlen. Ferner dient es zur Vorbereitung des Operationsfeldes bei blutigen Eingriffen, zur Nachbehandlung chirurgischer Maßnahmen und zur örtlichen Bekämpfung von Infektionen, sowie zur Desinfektion der Mund- und Rachenhöhle und der oberen Luftwege.

Wie aus den nachfolgenden Tabellen ersichtlich ist, hat das Trypaflavin im Suspensionsversuch auf Colibazillen eine geringere und auf Staphylokokken eine erheblichere Wirksamkeit entfaltet. Jedoch ist die Fähigkeit, die Parasiten in vitro abzutöten, nicht zu vergleichen mit der Beeinflussung der Krankheitserreger im Organismus.

Tabelle 9.

Wirkung von Trypaflavin auf Bakt. Coli.

Konzentration	2'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
4,0 %	—	—	—	—	—	—	—	—
3,0 %	+	—	—	—	—	—	—	—
2,0 %	+	+	—	—	—	—	—	—
1,0 %	+	+	+	—	—	—	—	—
0,5 %	+	+	+	+	—	—	—	—
0,2 %	+	+	+	+	+	—	—	—
0,1 %	+	+	+	+	+	+	—	—
0,05 %	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 10.

Wirkung von Trypaflavin auf Staphylokokken.

Konzentration	2'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
4,0 %	—	—	—	—	—	—	—	—
3,0 %	—	—	—	—	—	—	—	—
2,0 %	—	—	—	—	—	—	—	—
1,0 %	—	—	—	—	—	—	—	—
0,5 %	+	+	—	—	—	—	—	—
0,2 %	+	+	+	+	—	—	—	—
0,1 %	+	+	+	+	+	+	—	—
0,05 %	+	+	+	+	+	+	+	+

+ = Wachstum; — = kein Wachstum

Zusammenfassung:

In den angeführten Versuchen habe ich die keimtötende Kraft verschiedener chemotherapeutischer Mittel im Reagensglas festgestellt. Mit Ausnahme des Trypaflavin haben die untersuchten Chemotherapeutika: Condysen, T 226, Prontosil album und Prontosil Base, deren gute Wirksamkeit bei bakteriellen Wund- und Allgemeininfektionen bekannt ist, im Suspensionsversuch gegenüber den üblichen Testbakterien, nämlich Colibazillen und Staphylokokken, die verhältnismäßig leicht abzutöten sind, völlig versagt. Der chemotherapeutische Erfolg der Mittel in vivo und in vitro scheint also nicht immer parallel zu gehen. Diese Feststellung führt zu der Wahr-

scheinlichkeit, daß bei dem Zustandekommen eines Heileffektes die Beeinflussung des infizierten Organismus und dadurch eine indirekte Wirkung auf die Infektion einen wesentlichen Faktor darstellt.

Das vorliegende Thema wurde mir gestellt durch Herrn Professor Dr. Jötten. Ich danke ihm aufrichtig und herzlich für die Zuweisung dieser Arbeit und sein bewiesenes Interesse an ihr. Nicht minder danke ich Herrn Dr. Reploh für seine liebevollen Anregungen und Unterstützungen während meiner Versuche.

Literaturverzeichnis.

Abel: Ueberblick über die geschichtliche Entwickelung der Lehre von der Infektion, Immunität und Prophylaxe. Im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle, Kraus und Uhlenhuth. Bd. I, Seite 16. 3. Aufl. 1928; Verlag: Urban-Schwarzenberg, Berlin-Wien.

Ehrlich: Die Grundlagen der Chemotherapie. Im Handbuch der experimentellen Serum- und Chemotherapie, von A. Wolff-Eisner. 2. Aufl., IV. Abschnitt, S. 89 Verlag: Lehmann, München, 1926.

Feldt: Chemotherapeutische Versuche mit Gold. Klin. Wschr. 1926, Bd. 5, Nr. 8, S. 229.

Gotschlich: Handbuch der hygienischen Untersuchungsmethoden. Bd. III, S. 629. Verlag: Fischer, Jena 1926.

Hailer: Die Desinfektion. In Weyls Handbuch der Hygiene. Bd. 8, 2. Auflage, 1918; S. 953. Verlag: Barth, Leipzig.

Morgenroth u. Schnitzer: Grundzüge der Chemotherapie bakterieller Infektionen. Im Handbuch der experimentellen Serum- und Chemotherapie von A. Wolff-Eisner. 2. Auflage, V. Abschnitt, S. 103.

Morgenroth, Schnitzer und Rosenberg: Ueber chemotherapeutische Antisepsis. Dtsch. med. Wschr. 1921, Nr. 44, S. 1315.

Morgenroth: Ziele und Wege der chemotherapeutischen Antisepsis. Klin. Wschr. 1922, Nr. 8, S. 353.

Neufeld und Schiemann: Chemotherapeutische Versuche mit Akridinfarbstoffen. Dtsch. med. Wschr. 1919, S, 844.

Roehl: Grundfragen der Chemotherapie. Dtsch. med. Wschr. 1926, Nr. 48, S. 2017.

Schiemann-Wreschner: Ueber die Wirkung verschiedener Antiseptika gegen Wundinfektion mit Streptokokken. Zeitschr. f. Hygiene, 95, S. 424.

Schloßberger: Chemotherapie der Infektionskrankheiten. Im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle, Kraus u. Uhlenhuth. Bd. III, 1. Teil, S. 551.

Schloßberder: Ueber die Wirkungsweise der Chemotherapeutika. Klin. Wschr. 1937, 16. Jahrg. Nr. 3, S. 73.

Walbum: Metallsalztherapie: Dtschr. med. Wschr. 1925, Nr. 29, S. 1188.

Lebenslauf.

Am 23. Mai 1914 wurde ich, Maria Ahlke, zu Beckum in Westfalen geboren. Bis Ostern 1930 besuchte ich die Höhere Mädchenschule zu Bekkum, anschließend das Oberlyceum zu St. Mauritz in Münster, Westf. Dort erhielt ich am 22. Febr. 1933 das Reifezeugnis. Ich widmete mich in Münster dem Studium der Zahnheilkunde. Nach 3 Semestern bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung. Meine klinischen Semester verbrachte ich zunächst in Freiburg und dann in Münster, wo ich im Dez. 1936 das Staatsexamen bestand.